«α»-, «β»- und «δ»-Anhydrodigitoxigenin

I. «α»-, «β»- und «δ»-Anhydrodigitoxigenine, ihre Epoxyde und weitere Derivate.

II. Isolierung von Adynerin.

III. Konstitutionsaufklärung von Adynerin.

Teildruck der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

PRZEMYSLAW STEFAN JANIAK
(aus Basel BS)

1962

Basel
Buchdruckerei Birkhäuser AG
1967

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546021_0100

«α»-, «β»- und «δ»-Anhydrodigitoxigenin

I. «α»-, «β»- und «δ»-Anhydrodigitoxigenine, ihre Epoxyde und weitere Derivate.

II. Isolierung von Adynerin.

III. Konstitutionsaufklärung von Adynerin.

Teildruck der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

PRZEMYSLAW STEFAN JANIAK
(aus Basel BS)

Basel
Buchdruckerei Birkhäuser AG
1967

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. T. REICHSTEIN und Dr. H. ERLENMEYER.

Basel, den 20. Februar 1962.

Prof. Dr. M. EICHLER
Dekan

Herrn PRZEMYSLAV STEFAN JANIAK wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 20. Februar 1962 erlaubt, diesen Teildruck seiner am 20. Februar 1962 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

I. «α»-, «β»- und «δ»-Anhydrodigitoxigenine, ihre Epoxyde und weitere Derivate.
II. Isolierung von Adynerin.
III. Konstitutionsaufklärung von Adynerin

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Institut für organische Chemie der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Separatabdruck aus Helvetica Chimica Acta, Volumen 50,
Fasciculus quintus, 1967

«α»-, «β»- und «δ»-Anhydrodigitoxigenin

Glykoside und Aglykone, 293. Mitteilung[2])

Digitoxigenin (**1**) liefert beim Erwärmen mit wässeriger Mineralsäure unter Wasserabspaltung ein Gemisch [2] [3] [4], aus dem sich durch fraktionierte Kristallisation zwei isomere Stoffe: «α»-Anhydrodigitoxigenin (**19**) und «β»-Anhydrodigitoxigenin (**9**) isolieren lassen. Die Trennung gelingt nach HAUSER *et al.* [5] am besten durch Chromatographie an $AgNO_3$ auf SiO_2. Analoge Resultate wurden beim Digoxigenin (12β-Hydroxyderivat von **1**) erhalten [6] [4]. Unter energischeren Bedingungen (Kochen mit KILIANI-Mischung[3])) entsteht mindestens noch ein weiteres gut krist. Isomeres, das «δ»-Anhydrodigitoxigenin [8], dem vermutlich Formel **23** zukommt. Bei mehrstündiger Einwirkung von konz. HCl bei ca. 4° wird es zum Hauptprodukt[4]) und entsteht auch aus **9** und **19** in gleicher Weise. Es dürfte daher das thermodynamisch stabilste der drei Isomeren sein. Nach JACOBS & ELDERFIELD [2] wird das «β»-Derivat **9** mit HCl ins «α»-Derivat **19** umgelagert. Nach obigem Befund kann es sich dabei allerdings nicht um die Einstellung eines wirklichen Gleichgewichts handeln. Die bisherigen Befunde sprechen dafür, dass bei der Einwirkung von Säure auf Digitoxigenin sich folgende Reaktionen abspielen: **1** → **9** ⇄ **19** → **23**, wobei zu vermuten ist, dass die Umwandlung **9** → **19** wie in analogen Fällen ([9], bes. p. 121, 286 und 390) hier wenigstens teilweise reversibel ist. Das von RHEINER *et al.* [8] als «γ»-Anhydrodigitoxigenin beschriebene Präparat (AR-17) und sein Acetat konnten jetzt eindeutig mit den «β»-Anhydroderivaten **9** bzw. **11** identifiziert werden. Die drei Stoffe **9**, **19** und **23** sind somit die einzigen Isomeren, die bei der genannten Wasserabspaltung bisher in reiner Form isoliert werden konnten.

Für die Strukturabklärung des Adynerigenins [10] benötigten wir «α»-, «β»- und «δ»-Anhydrodigitoxigenin. Wir beschreiben hier die bisher besten Wege zur Bereitung dieser drei Stoffe und geben zusätzliche Angaben zu ihrer Charakterisierung.

«β»-Anhydrodigitoxigenin **9**. Das Acetylderivat **11** lässt sich leicht aus O-Acetyldigitoxigenin (**3**) mit $POCl_3$ in Pyridin [11], besser mit $SOCl_2$ in Pyridin [12], gewinnen, wobei nur Spuren des Isomeren **20** entstehen[5]). Für die Bereitung des freien Genins ist dieser Weg aber nicht geeignet, weil die Verseifung der Acetylgruppe relativ schwer erfolgt und wegen Nebenreaktionen verlustreich ist. Besser ist der Weg über

[2]) 292. Mitteilung: JAEGGI *et al.* [1].

[3]) Mischung von 3,5 ml AcOH, 5,5 ml W und 1 ml konz. HCl [7].

[4]) Vgl. Exper. Teil dieser Arbeit.

[5]) Genauso verhält sich das entsprechende Ätiansäurederivat [13a]. Bei Anwesenheit von Substituenten im Ring C können etwas grössere Mengen des $\Delta^{8:14}$-Isomeren entstehen; beim 11α-Acetoxyderivat z.B. ca. 20% [14] [15].

die krist. Formylderivate **2** und **10**, die leicht verseifbar sind. Am bequemsten ist Behandlung von Digitoxigenin mit Trifluoressigsäureanhydrid in Pyridin, wobei neben Acylierung bereits gleichzeitig weitgehende Wasserabspaltung erfolgt, die durch Zusatz von etwas $SOCl_2$ vervollständigt werden kann. Das Trifluoracetylderivat **12** lässt sich mit $KHCO_3$ in wässerigem Methanol sehr leicht verseifen[6]).

«α»-*Anhydrodigitoxigenin* (**19**) wird zweckmässig nach SMITH [3] oder nach FRÈREJACQUE (vgl. Fussnote [40]) bei [10b]) bereitet, mit Trennung der Mutterlaugen nach HAUSER *et al.* [5][7]). Die Ausbeute ist ziemlich schlecht, doch ist bisher keine Methode bekannt, um den Stoff **19** ohne gleichzeitige Bildung von Isomeren zu bereiten. Aus Digoxigenin lässt sich jedoch nach SMITH [6] mit HCl ein 14α-Chlorderivat erhalten (Formulierung nach CARDWELL & SMITH [4]), das bei der Solvolyse in heissem Methanol quantitativ das reine «α»-Anhydrodigoxigenin liefern soll.

«δ»-*Anhydrodigitoxigenin* (**23**) [8] wird am bequemsten aus Digitoxigenin (**1**) durch Schütteln mit ca. 30 facher Menge konz. HCl bei ca. 4° während 18 Std. erhalten. Statt **1** können auch **9** oder **19** oder deren Gemische verwendet werden. Aus 3-O-Acetyldigitoxigenin (**3**) wird bei gleicher Behandlung ein Gemisch von **23** und **24** erhal[illegible], das sich durch Chromatographie leicht trennen lässt.

Strukturbeweise. – Die Struktur des «β»-Anhydrodigitoxigenins als Δ^{14}-Verbindung **9** wurde von CARDWELL & SMITH [4] (unter Berücksichtigung älterer Ergebnisse [9]) gut begründet, aber erst von HOFER *et al.* [29] durch Abbau der Epoxide streng bewiesen. Beweisend ist auch die reduktive Überführung des 14,15β-Epoxids in Digitoxigenin (**1**) durch ENGEL & BACH [30] in Verbindung mit dem NMR.-Spektrum des Acetats **11**, in dem das Signal eines Vinylprotons deutlich sichtbar ist[8]). Auch die Struktur des «α»-Anhydrodigitoxigenins als $\Delta^{8:14}$-Verbindung **19** ist von CARDWELL & SMITH [4] gut begründet, aber erst kürzlich von uns [10] durch Abbau sowie Reduktion des 8,14β-Epoxids eindeutig bewiesen worden. Die Formeln erklären das Verhalten der Stoffe bei Hydrierung und stehen im Einklang mit den Spektren (vgl. unten).

Nicht eindeutig gesichert ist die Struktur des «δ»-Anhydrodigitoxigenins, bei dem insbesondere auch noch ein Beweis fehlt, dass es das intakte Steringerüst noch besitzt. Sein Verhalten bei der Hydrierung sowie die Spektren sprechen aber stark dafür, dass ihm die Formel **23** eines Δ^{8}-Derivats zukommt, wahrscheinlich mit 14β-Konfiguration. Für die letztere spricht allerdings bisher nur die Lage der Methylsignale im NMR.-Spektrum (siehe unten).

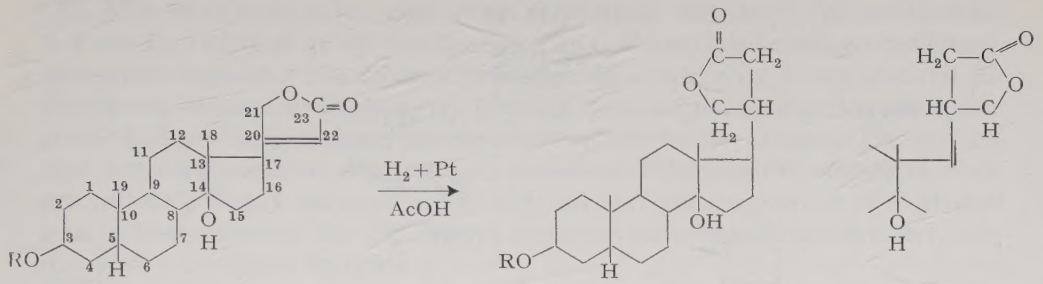
Hydrierungen. Die Hydrierung des Butenolidringes erfolgt bei allen Cardenoliden leicht, wobei sich theoretisch zwei Isomere (z. B. **5** und **7**) bilden können. In einigen Fällen konnten solche Isomere beobachtet und getrennt werden [32] [33] [34] [23]

---

[6]) Ausgearbeitet von Herrn Dr. A. LARDON, dem wir für seine Angaben bestens danken.

[7]) Solche Mutterlaugen (Gemische von **9** und **19**) können auch zweckmässig für die Bereitung von «δ»-Anhydroderivat **23** verwendet werden oder zur Gewinnung der 8:14- und 14,15-Epoxide, die sich relativ gut trennen lassen [10].

[8]) Die Struktur des «β-Anhydrodigoxigenins» ist bereits von PLATTNER & HEUSSER [31] gut begründet worden. Dieses Produkt lässt sich aus Di-O-acetyldigoxigenin mit $SOCl_2$ in Pyridin bei 0° mit hoher Ausbeute, also in genau gleicher Weise wie **11** bereiten, was für gleichen Bau sprach.



1 (R = H) Digitoxigenin [16]
F. 252° [+19,1 Me] [17] [18]

2 (R = Formyl) F. 198–201°
[+18,0 Chf] [19]

3 (R = Ac) F. 222–225°/
229–230° [17] [11]
[+21,4 Chf] [18]

4 (R = Lauryl) F. 166°
[+18,8 Chf][4])

Konfiguration 20*R* [20]
= 20*β* [21] [9]

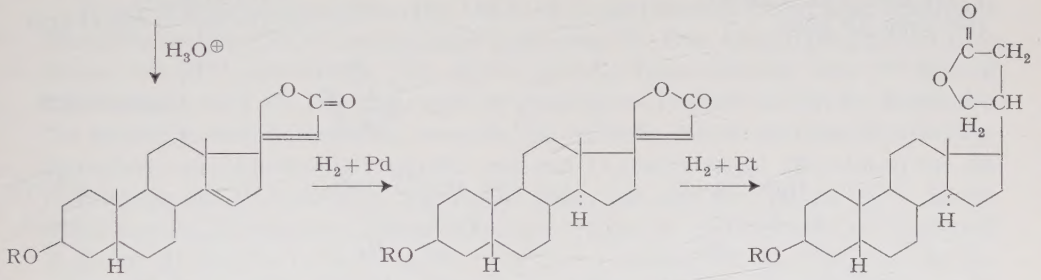
5 (R = H) F. 226°
[+17,1 Me] [4]
222–224° [+16,5 Me] [22]
? 230/260° [+33,3 Chf]
[24]

6 (R = Ac) F. 178°
[+14,0 Chf] [23]

Konfiguration
20*S* [20]
= 20*α* [21] [9]

7 (R = H) nicht
rein bekannt

8 (R = Ac)
F. 186°
[+8,3 Chf] [23]



9 (R = H) «*β*»-Anhydrodigitoxigenin
F. 202° [−13,3 Me] [3]
[−15,3 Me][4])
184–192° [−10,6 Chf][8]
191–197° [−22,9 Chf][4])

10 (R = Formyl) F. 201°
[−23 Chf][4])

11 (R = Ac) F. 184°/
192–193°[4]) [−11,6;
−14,0; −10,6;
−18 Chf] [11] [25] [8] [5]

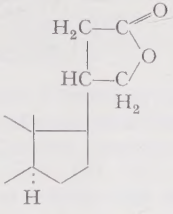
12 (R = Trifluoracetyl)
(AL729)[4]) F. 160–
163° [−19,9 Chf]

13 (R = H) F. 224–
225° [+15 Chf] [26]
[+8 Chf] [5]

14 (R = Ac) F. 176–
178° [+18 Chf] [22]
195–197°
[+12 Chf] [5]

15 (R = H) nicht
rein bekannt

16 (R = Ac) F. 126–
128° [+51 Chf] [22]

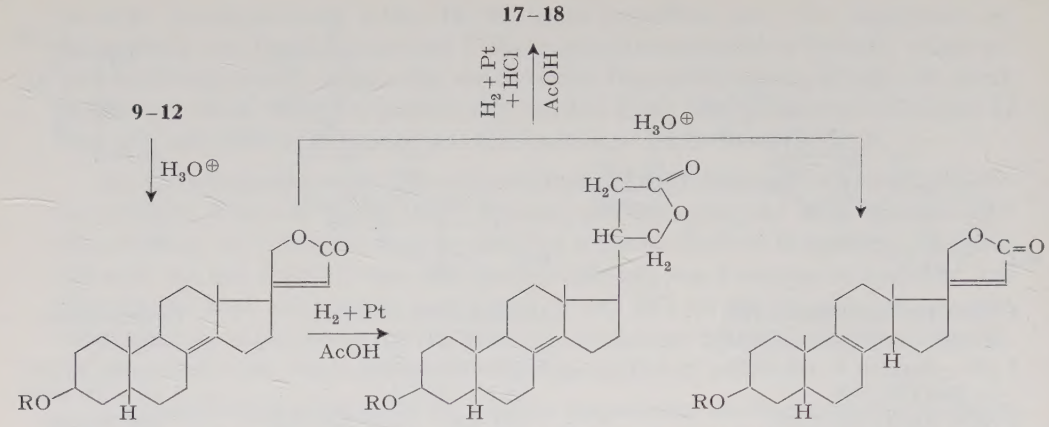


17 (R = H) F. 146°; 163° [16]
167–168° [+24,6;
+21,3 Me] [17] [4]
161–164° [5]

18 (R = Ac) F. 137–139°
[+24 Chf] [22]
80–84°/140–144°
[+27,0 Chf][4])

19–20

21–22



19 (R = H) «α»-Anhydrodigitoxigenin F. 234° [+39 Me] [2] [3] [4] [+40,8; +43,6 Chf] [8] [10]

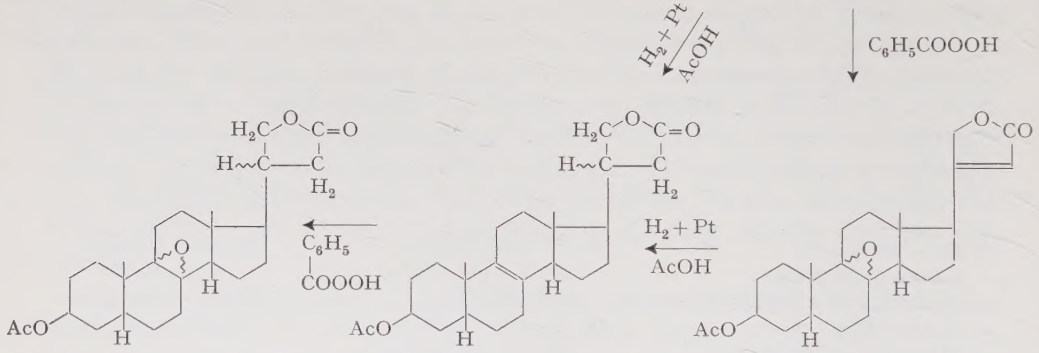
20 (R = Ac) F. 144° [3] F. 174–176° [+41,1 Chf] [8] [10] (Präp. TR 1208)

21 (R = H) F. 172° [+32 Chf] [27] [+39,7 Me] [4][9])

22 (R = Ac) F. 181–186° [+40,9 Chf][4])

23 (R = H) «δ»-Anhydrodigitoxigenin F. 142–144° [+111,2 Chf] [8] [+116,3 Me][4])

24 (R = Ac) F. 118–120° [+115,3 Chf] [8] F. 113–115° [+109,3 Chf][4])



25 F. 169–173° [+26 Chf][4])

26 Gemisch PJ-24. F. 112–114° [+108,3 Chf][4])

a Hauptpr. (TR 1355) Nadeln F. 111–112° [+120,3 Me]

b Nebenpr. (TR 1354) Prismen F. 124–128° [+120,6 Me]

27 F. 198–202° [+41 Chf][4])

Die Formeln **23**–**27** sind nicht bewiesen. In den Formeln **5**–**8** und **15**–**18** ist die Konfiguration an C-20 auf Grund der vermerkten Literaturangaben formuliert; sichere Beweise fehlen aber. – Die Zahlen in langen eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in den vermerkten Lösungsmitteln an[10]).

[9]) Von diesem Stoff scheint nur ein Isomeres in reiner Form bekannt zu sein. CARDWELL & SMITH [4] haben ihm die 20β-Konfiguration (entspr. **5**) zugeordnet. Das aus Adynerigenin von TSCHESCHE & BOHLE [27] bereitete «Tetrahydro-anhydro-adynerigenin», das mit **21** identisch ist [4] [10], konnte von TSCHESCHE *et al.* [28] durch Hydrierung in Gegenwart von HCl usw. sowohl in ein gesättigtes Cardanolid sowie ein 3-Oxocardanolid umgewandelt werden, die mit den zwei analogen aus **17** und **18** bereiteten Produkten identisch waren. **21** muss daher an C-20 dieselbe Konfiguration besitzen wie **17**.

[10]) Abkürzungen für Lösungsmittel usw. vgl. Einleitung zum Exper. Teil.

[22], doch ist es nicht sicher, dass immer reine Stoffe vorlagen[11]). In den Formeln **5**–**8** und **15**–**18** haben wir die Konfiguration an C-20 auf Grund vorliegender Literaturangaben eingesetzt. Ein direkter Beweis ist, soviel wir sehen, bisher aber nur für Dihydrodigoxigenin beschrieben [34]. In dieser Reihe zeigten die 20β-Derivate immer etwas stärkere Rechtsdrehung als die 20α-Derivate. In der Literatur [34] [4] [22] wird daher angenommen, dass dies auch in anderen Fällen zutrifft, was wir für fraglich halten[12]). Nach CARDWELL & SMITH [4] soll bei Hydrierungen mit Pt in Alkohol oder in Eisessig immer das 20β-Derivat bevorzugt entstehen. Es scheint aber, dass dies auch nicht immer zutrifft.

a) «β»-*Anhydrodigitoxigenin* (**9**). Die Hydrierung einer Δ^{14}-Doppelbindung erfolgt bei allen bekannten Steroiden sehr leicht [9]. Bei Anwesenheit einer 17β-Seitenkette entsteht bevorzugt die normale 14α-Konfiguration [9][13]). Beim «β»-Anhydrodigitoxigenin sowie seinem Acetylderivat **10** gelingt es sogar, durch Hydrierung mit Pd-Katalysatoren [26] [22] [5], die 14-ständige Doppelbindung unter Bildung von **13** und **14** abzusättigen, ohne den Butenolidring zu reduzieren. Bei Hydrierung mit Pt in Alkohol oder Eisessig nehmen **9** und **11** aber leicht zwei Mol. H_2 auf [16] [17] [4][14]) und liefern Gemische von **15** und **17** bzw. **16** und **18**, von denen **15** bisher noch nicht in reiner Form isoliert wurde.

b) «α»-*Anhydrodigitoxigenin* (**19**). Die 8:14-Doppelbindung ist bei allen bekannten Steroiden auch mit Pt in Eisessig nicht hydrierbar [9]. Eine Absättigung gelingt nach Zusatz von HCl oder $HClO_4$ [37], wobei partielle Isomerisierung zum Δ^{14}-Derivat angenommen wird [9]. Die Ausbeuten an gesättigtem Produkt sind in der Regel aber nur mässig; soweit beschrieben, besassen die isolierten Stoffe normale 8β,14α-Konfiguration. «α»-Anhydrodigitoxigenin und sein O-Acetylderivat **20** nehmen bei der Hydrierung mit Pt in Alkohol oder AcOH daher nur eine Mol. H_2 auf [4][14]). Bisher wurde nur die Bildung *eines* Isomeren beobachtet, das wir im Gegensatz zu CARDWELL & SMITH [4] als 20α-Verbindung **21** formulieren müssen, für den Fall, dass die Zuordnung bei **15** und **17** richtig ist. TSCHESCHE & BOHLE [27] haben nämlich aus Adynerigenin ein «Tetrahydro-anhydro-adynerigenin» bereitet, das mit **21** identisch ist [4] [10]. Die weitere Hydrierung dieses Stoffes in Gegenwart von HCl führte, teils unter Eliminierung der 3β-ständigen HO-Gruppe, teils nach deren Oxydation, zum gesättigten Cardanolid und seinem 3-Oxoderivat, die beide mit entsprechenden aus

---

[11]) GOLAB *et al.* [24] erhielten durch Hydrierung von Digitoxigenin mittels RANEY-Nickel ein Produkt, das andere Eigenschaften, insbesondere eine merklich höhere Drehung besass als **5**. Damit ist es wieder unsicher geworden, ob die zwei von MEYER [23] beschriebenen Präparate **6** und **8** wirklich einheitlich waren. Die Frage der Konfiguration an C-20 bedarf kritischer Überprüfung.

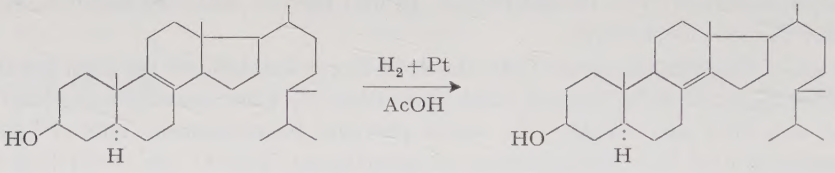
[12]) Substituenten in 12-Stellung beeinflussen die spez. Drehung von Steroiden oft sehr stark; so zeigt Di-O-acetyl-digoxigenin z. B. keinen messbaren COTTON-Effekt [35].

[13]) 3β-Acetoxy-Δ^{14}-5β-ätiensäure-methylester [11], der besonders genau untersucht ist, liefert bei der Hydrierung mit Pt in AcOH (A. LARDON, unpubl.) ca. 98% 14α- und nur ca. 1–2% 14β-Derivat. Die Anwesenheit von Substituenten im C-Ring kann die Bildung von 14β-Derivat begünstigen. So liefert 3β, 11α-Diacetoxy-Δ^{14}-ätiensäure-methylester bei der Hydrierung ca. 20% 1$\frac{+}{\infty}$-Derivat [36] [15] und ca. 80% 14α-Derivat.

[14]) RHEINER *et al.* [8] erwähnen ein umgekehrtes Ergebnis, das auf einem Fehler beruhen muss; das «β-Anhydroderivat» verbrauchte 1 Mol. und das «α-Anhydroderivat» zwei Mol. H_2. Die Stoffe wurden aber nicht in unserem Laboratorium hydriert, und es ist nicht völlig auszuschliessen, dass beim Transport eine Verwechslung stattgefunden hat.

17 bereiteten Produkten identisch waren. **17** und **21** müssen daher an C-20 dieselbe Konfiguration besitzen.

c) *«δ»-Anhydrodigitoxigenin* (**23**). 3-O-Acetyl-«δ»-anhydrodigitoxigenin (**24**) nimmt bei der Hydrierung mit Pt in Eisessig nur ein H_2 auf[15]). Das krist. Rohprodukt **26** bestand aus zwei Isomeren, die sich durch Chromatographie an SiO_2 trennen liessen. Das Hauptprodukt **26a** war im rohen Gemisch nur von kleinen Mengen des Nebenproduktes **26b** begleitet. Beide enthielten noch eine Doppelbindung. UV.-Spektrum von **26a** siehe Fig. 3a und Fig. 3b. Das Isomere **26b** gab ein identisches Spektrum. Beide Isomere zeigten auch gleiche spez. Drehung und gaben bei der Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung. Sie unterscheiden sich deutlich im Smp. und in der Kristallform. Die hohe spez. Drehung (fast gleich wie beim Ausgangsmaterial **24**) sowie die UV.-Spektren (siehe unten) sprechen sehr stark dafür, dass die Doppelbindung in den zwei Dihydroderivaten bei der Hydrierung des Butenolidringes nicht verschoben wurde. Dies ist bemerkenswert, denn das ähnlich gebaute «δ»-Ergostenol (**28**) wird unter gleichen Bedingungen quantitativ in «α»-Ergostenol (**29**) umgelagert [38] [9, S. 121–123]. Eine gleiche Isomerisierung wurde beim



28 «δ»-Ergostenol **29** «α»-Ergostenol

δ»-Cholestenol beobachtet [9, S. 390–391]. Beim Benzoylderivat wurde sie auch durch HCl in Chloroform erreicht [39] [9, S. 390][16]), das entstehende «α»-Derivat ($\Delta^{8:14}$) wird teilweise weiter zum «β»-Derivat (Δ^{14}) isomerisiert. In der Digitoxigeninreihe ist umgekehrt offenbar das Δ^8-Isomere die thermodynamisch stabilste Form, denn das $\Delta^{8:14}$-Derivat **19** wird durch HCl ins Δ^8-Derivat **23** übergeführt und letzteres ist ausserdem gegen Einwirkung von Pt + H_2 in AcOH stabil. Dies unterschiedliche Verhalten ist nicht durch die Art der Seitenkette bedingt, sondern offenbar durch die verschiedene Konfiguration an C-5, da der entsprechende Δ^8-Ätiensäure-methylester sich genau gleich verhält [13a].

Epoxylierungen. Der Butenolidring wird durch Persäuren in neutraler Lösung kaum angegriffen, so dass bei **9**, **19** und **23** bzw. ihren O-Acetylderivaten nur die isolierten Doppelbindungen reagieren. «β»-Anhydrodigitoxigenin (**9**) und sein O-Acetylderivat **11** liefern dabei in praktisch quantitativer Ausbeute die 14,15α-Epoxide [10a] [29] [41] [42], die bei der Hydrierung unter Aufnahme von nur 1 Mol. H_2 erwartungsgemäss[17]) nur im Butenolidring abgesättigt werden. Die 14,15β-Epoxide

[15]) Nach RHEINER *et al.* [8] sollen nach 6 Std. 2,1 Mol. H_2 aufgenommen werden. Wir vermuten, dass auch hier ein Analysenfehler vorlag.

[16]) Δ^8-14α-Methyl-5α-steroide (z.B. Lanosterol sowie Eburicosäure), die sich nicht in $\Delta^{8:14}$-Derivate umlagern können, werden durch HCl zu einem Gleichgewicht mit dem Δ^7-Derivat isomerisiert ([40], vgl. [9], S. 410, 418).

[17]) Es ist bekannt, dass 14,15α-Epoxide von Steroiden sich nur sehr schwer hydrieren lassen [13b]. Dasselbe wurde beim 3β-Acetoxy-14,15β-epoxy-5β-ätiansäure-methylester beobachtet [44].

sind durch Einwirkung von HOBr [43] erhältlich [29] [41]; sie sollten sich bei der Hydrierung gleich verhalten [44]. – «α»-Anhydrodigitoxigenin (**19**) und sein O-Acetylderivat **20** liefern Gemische der 8,14α- und 8,14β-Epoxide, in denen jeweils das erste überwiegt [10]. Bei der Hydrierung wurde unter Aufnahme von ca. 2 Mol. H_2 neben der Absättigung des Butenolidringes die 8:14-Doppelbindung weitgehend regeneriert [10]. Dieses auffallende Verhalten ist für 8,14-Epoxide, wenigstens bei 5β-Steroiden, typisch [45] [13b]. – Auch 3-O-Acetyl-«δ»-anhydrodigitoxigenin (**24**) liefert mit Benzopersäure ein gut krist. Epoxid, dem wir die Struktur **27** zuschreiben, wobei die räumliche Lage des Epoxidringes nicht bestimmt ist[18]) Bemerkenswerterweise verhält sich dieses Epoxid **27** bei der Hydrierung genau gleich wie die genannten 8,14α-Epoxide. Unter Aufnahme von zwei Mol. H_2 wird der Butenolidring hydriert und die 8:9-Doppelbindung regeneriert unter Bildung von **26**, das mit dem direkt aus **24** bereiteten Präparat identisch war. Letzteres kann mit Benzopersäure leicht in das gesättigte Epoxid **25** übergeführt werden, das im UV. im 190–360-nm-Gebiet keine selektive Absorption mehr zeigt.

UV.-Spektren. Zum Nachweis der Anwesenheit isolierter Doppelbindungen in Cardenoliden sind die UV.-Spektren besonders geeignet. Sie vermögen ausserdem gewisse Aussagen über die Lage solcher isolierter Doppelbindungen zu machen, die durch NMR.-Spektren meist weiter differenziert werden kann. Da isolierte Doppelbindungen in natürlichen Cardenoliden häufig vorkommen, soll die Nachweismethodik durch UV.-Spektren hier etwas genauer besprochen werden. Für ihre Brauchbarkeit ist es wichtig, dass möglichst reine Stoffe vorliegen, die keinerlei stark absorbierende Verunreinigungen enthalten, womöglich sollen auch keine Ketogruppen anwesend sein.

Die beobachteten Spektren (Fig. 1–3) kommen durch Überlagerung der Absorption des Butenolidringes mit derjenigen der isolierten Doppelbindung zustande. Die erste ist für alle Cardenolide nahezu gleich[19]), aber etwas vom Lösungsmittel abhängig. Die Absorption der isolierten Doppelbindung ist in erster Linie vom Substitutionsgrad abhängig [48] [49][20]). Die beste Information geben Aufnahmen in Cyclohexan, weil es eine Messung bis zu 185 nm gestattet, so dass auch das Gebiet, in dem die nur dreifach substituierte Doppelbindung der Steroide ein Maximum aufweist (ca. 187–191 nm), noch relativ gut erfasst wird. Die meisten natürlichen Cardenolide sind aber in Cyclohexan zu wenig löslich, so dass sie in Alkohol gemessen werden müssen, wobei normalerweise nur bis ca. 195 nm gemessen werden kann.

Das Maximum des Butenolidringes (z. B. bei **3**) liegt in Alkohol bei ca. 217 nm ($\log\varepsilon = 4{,}21$). Für die Bestimmung in Cyclohexan kann 3-O-Acetyldigitoxigenin nicht verwendet werden, da es darin zu wenig löslich ist. Wir haben daher das Lauryldervat **4** bereitet, dessen Löslichkeit für den genannten Zweck gerade ausreicht[21]). Es zeigt die Absorption des Butenolidringes in Alkohol unverändert bei 217 nm ($\log\varepsilon = 4{,}21$), jedoch in Cyclohexan bereits bei 212 nm (Fig. 1a). Auffallenderweise

[18]) Henbest & Wrigley [46] erhielten aus «δ»-Ergostenol ebenfalls ein Epoxid, dem sie die 8,9α-Konfiguration zuschreiben; eine Begründung wird allerdings nicht angegeben.

[19]) Substituenten an C-16 [47] sowie der 8,14-Epoxidring [10] verursachen kleine Verschiebungen.

[20]) Einen merklichen zusätzlichen Beitrag gibt exocyclische Lage (Zahl der endständigen Ringe).

[21]) Das analoge Palmityl- sowie das Isovaleryl-Derivat waren weniger geeignet.

zeigt es im kurzwelligen Gebiet von 194 nm an abwärts aber wieder stark zunehmende Absorption[22]). Daher haben wir es vorgezogen, das 14-Desoxyderivat **14** als Standard zu verwenden. Es zeigt in Alkohol und in Cyclohexan ein Maximum in praktisch derselben Lage wie **4** (Fig. 1a), aber bis 187 nm[23]) keinerlei Anstieg.

Für die dreifach substituierte Doppelbindung in Δ^{14}-Steroiden fanden wir in Cyclohexan jetzt das Maximum bei ca. 191 nm ($\log\varepsilon = 4{,}0$) (Fig. 1a)[24]); in Alkohol ist die Lage des Maximums nicht mehr genau messbar, sondern nur der langwellige Teil der Kurve[25]).

Für die $\Delta^{8:14}$-Doppelbindung in **22** fanden wir in beiden Lösungsmitteln jetzt $\lambda_{max} = 203$ nm ($\log\varepsilon = 4{,}04$, vgl. Fig. 2), wie früher [48] für andere $\Delta^{8:14}$-Steroide der 5β-Reihe[26]). Das Δ^{8}-Derivat **26** schliesslich zeigte ein Maximum bei 194–195 nm ($\log\varepsilon = 3{,}97$, vgl. Fig. 3a). Praktisch gleiche Werte zeigten Tetramethyläthylen sowie 1,2-Dimethyl-cyclohexen [48]. Der erhebliche Unterschied von ca. 8–11 nm zwischen $\Delta^{8:14}$- und Δ^{8}-Steroiden wird verständlich, wenn man annimmt, dass jeder endständige Ring (exocyclische Lage der Doppelbindung) wie bei Butadienen [50] [51] und α,β-ungesättigten Ketonen [52] eine Verschiebung des Maximums um ca. 5 nm gegen längere Wellen bewirkt.

Die Figuren 1a, 2a und 3a geben die UV.-Spektren der Δ^{14}-, $\Delta^{8:14}$- und Δ^{8}-Verbindungen **11**, **20** und **24** in Cyclohexan, und die Figuren 1b, 2b und 3b in Alkohol. In jeder Figur ist jeweils auch die Absorption von je einem Vertreter mit genau entsprechendem Einzelchromophor angegeben, und gestrichelt die Summe beider. Die so errechnete Kurve stimmt jeweils gut mit der für die Anhydrodigitoxigenine gefundenen überein.

Im experimentellen Teil geben wir zwei kleine Tab. (s. Tab. 2) mit den genauen ε-Werten von **3** in Alkohol und **14** in Cyclohexan für eine Reihe von Wellenlängen. Bei einem unbekannten Cardenolid können diese Werte von den gefundenen ε-Werten abgezogen werden, um eine Differenzkurve zu erhalten. Diese zeigt sofort, ob eine Doppelbindung anwesend ist und gibt meist auch gewisse Anhaltspunkte über die Natur derselben[27]).

Beim Spektrum des «δ»-Derivats **24** (Fig. 3a) mag noch folgendes hervorgehoben werden: Berechnet man den Absorptionsbeitrag der isolierten Doppelbindung nach

---

[22]) Die Ursache wurde nicht untersucht.

[23]) Grenze der Messbarkeit auf unserem Apparat.

[24]) Der früher gefunde Wert (192–194 nm, $\log\varepsilon = 3{,}93$) [48b] war somit nur wenig zu langwellig. Für Cholesterin wurde damals [48b] ein um 4–6 nm zu langwelliger Wert gefunden. Für den verfolgten praktischen Zweck war dies ohne wesentliche Bedeutung, weil die Unterschiede zwischen dreifach und vierfach substituierter Doppelbindung bei Verwendung der richtigen Werte noch deutlicher werden.

[25]) Steroide mit dreifach substituierter Doppelbindung in anderer Lage zeigen ganz ähnliche Absorption [48] [49].

[26]) $\Delta^{8:14}$-Steroide der 5α-Reihe zeigen das Maximum bei ca. 205–206 nm [48a, b].

[27]) Dieses Verfahren wurde schon früher benützt [53] für Cardenolide mit Δ^{5}-Doppelbindung [54]. Damals musste eine unvollkommene Apparatur verwendet werden [48b], die im kurzwelligen Gebiet (unter 200 nm) ungenaue Werte lieferte [49] [48c]; sie wurde seither verbessert [48d]. Heute sind aber verschiedene Instrumente käuflich, die routinemässige Messungen bis zu 185 nm gestatten.

oben erwähnter Methode, so ergibt sich eine Differenzkurve, die innerhalb der Fehlergrenze genau mit der gemessenen Kurve der beiden Dihydroderivate **26a** und **26b** übereinstimmt, mit einem Maximum von ca. 195 nm. Zusammen mit der Tatsache, dass **26** eine fast gleiche spez. Drehung zeigte wie **24**, spricht dies stark dafür, dass die Doppelbindung während der Hydrierung nicht verlagert wurde. Auch in der 5β-Ätiansäure-Reihe können die Δ^{14}- und $\Delta^{8:14}$-Derivate durch Behandlung mit konz. HCl in ein Isomeres (vermutlich Δ^{8}-Derivat) übergeführt werden, das auf Grund der

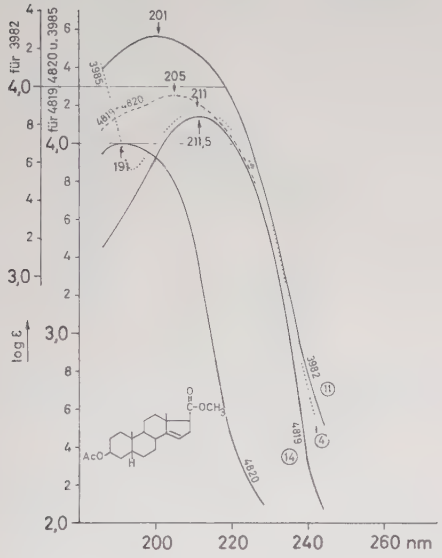


Fig. 1a. *In Cyclohexan*

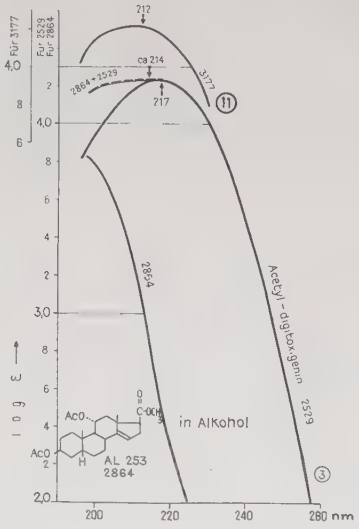


Fig. 1b. *In Alkohol*

UV.-Absorptionsspektren. Cy = Cyclohexan, Alk = Äthanol[28])

Kurve 3982: 3-O-Acetyl-«β»-anhydrodigitoxigenin (**11**), Präp. TR 1214, Smp. 184 → 192–193°, λ_{max}^{Cy} = 201 nm, logε = 4,266

Kurve 4820: 3β-Acetoxy-Δ^{14}-5β-ätiensäure-methylester, Präp. AL 447, Smp. 120–122°, λ_{max}^{Cy} = 191 nm, logε = 4,00

Kurve 4819: 3β-Acetoxy-5β,14α-carda-20:22-enolid (**14**), Smp. 195–197°, λ_{max}^{Cy} = 211,5 nm, logε = 4,142

Kurve 3985: 3-O-Lauryl-digitoxigenin (**4**), Präp. TR 1215, Smp. 166–168°, λ_{max}^{Cy} = 211 nm, logε = 4,176

Kurve 4820 + 4819: log($\varepsilon_{4820} + \varepsilon_{4819}$), λ_{max}^{Cy} = 205, logε = 4,256

Kurve 3177: 3-O-Acetyl-«β»-anhydrodigitoxigenin (**11**), Präp. PJ 8, Smp. 182–184°, λ_{max}^{Alk} = 212 nm, logε = 4,215 [29])

Kurve 2864: 3β,11α-Diacetoxy-Δ^{14}-5β-ätiensäure-methylester, Präp. AL 253, Smp. 102–104°, in Alk kein λ_{max} erreicht[30])

Kurve 2529: 3-O-Acetyl-digitoxigenin (**3**), Präp. AL 449, Smp. 220–222°, λ_{max}^{Alk} = 217 nm, logε = 4,234 [29])

Kurve 2864 + 2529: log($\varepsilon_{2864} + \varepsilon_{2529}$), λ_{max}^{Alk} = ca. 214 nm, logε = 4,29

[28]) Wo nichts anderes erwähnt, aufgenommen von den Herren W. Schwab und K. Aegerter auf einem Beckman-Spektrophotometer Modell DK 2, der inzwischen verbessert wurde [48d], sodass auf ca. ± 1 nm zuverlässige Messungen in Cyclohexan bis 186 nm möglich wurden, in Alkohol bis 196 nm.

[29]) Aufgenommen von den Herren R. Bührer und R. Goeschke auf demselben Apparat.

[30]) ε-Werte von Stich *et al.* [48b].

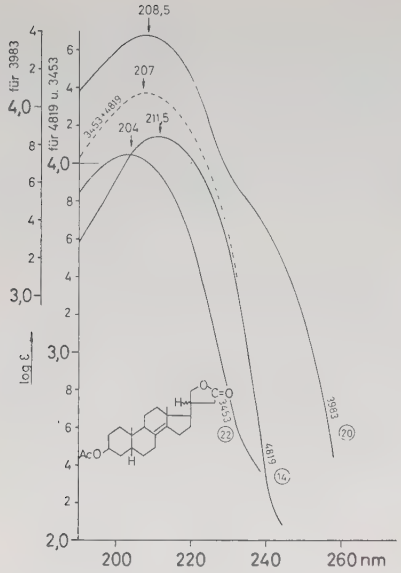


Fig. 2a. *In Cyclohexan*

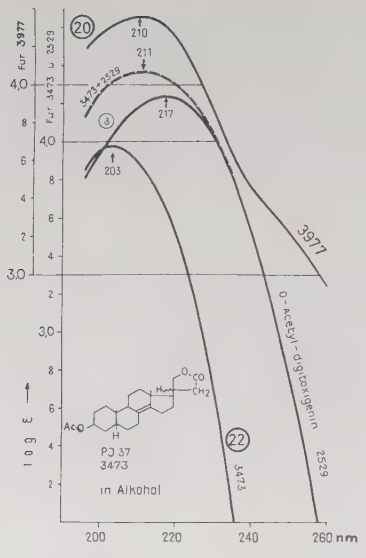


Fig. 2b. *In Alkohol*

Kurve 3983: 3-O-Acetyl-«α»-anhydrodigitoxigenin (**20**), Präp. TR 1208, Smp. 175–178°, λ_{max}^{Cy} = 208,5 nm, log ε = 4,378

Kurve 3453: 3-O-Acetyl-dihydro-«α»-anhydrodigitoxigenin (**22**), Präp. PJ 32, Smp. 181–186°, λ_{max}^{Cy} = 204 nm, log ε = 4,04[29])

Kurve 4819: 3β-Acetoxy-5β,14α-card-20:22-enolid (**14**), Smp. 195–197°, λ_{max}^{Cy} = 211,5 nm, log ε = 4,142

Kurve 3453+4819: log ($\varepsilon_{3453}+\varepsilon_{4819}$), λ_{max}^{Cy} = 207 nm, log ε = 4,374

Kurve 3977: 3-O-Acetyl-«α»-anhydrodigitoxigenin (**20**), Präp. TR 1208, Smp. 175–178°, λ_{max}^{Alk} = 210 nm, log ε = 4,378

Kurve 3473: 3-O-Acetyl-dihydro-«α»-anhydrodigitoxigenin (**22**), Präp. PJ 32, Smp. 181–186°, λ_{max}^{Alk} = 203 nm, log ε = 3,96[29])

Kurve 2529: 3-O-Acetyl-digitoxigenin (**3**), Präp. AL 449, Smp. 220–222°, λ_{max}^{Alk} = 217 nm, log ε = 4,234[29])

Kurve 3473+2529: log ($\varepsilon_{3473}+\varepsilon_{2529}$), λ_{max}^{Alk} = 211 nm, log ε = 4,36

Tabelle 1. *Lage der zwei Methylsignale in den NMR.-Spektren*
(δ-Werte in ppm für Tetramethylsilan = 0)

Stoff	Gefunden 18-Methyl	19-Methyl	Berechnet 18-Methyl	19-Methyl
3-O-Acetyl-«β»-anhydrodigitoxigenin **11**	0,818	0,988[31])	0,83	0,99[33])
3-O-Acetyl-«α»-anhydrodigitoxigenin **20**	0,808	0,865[31])	0,775	0,858[34])
3-O-Acetyl-«δ»-anhydrodigitoxigenin **24**	0,817	1,071[32])	0,537	1,098 für 14α
			0,827	1,073 für 14β

[31]) Von ZÜRCHER [56b] publizierte Werte für unsere Präparate **11** (= R-83) und **20** (= R-84). Von diesen zeigt **11** noch das Signal eines Vinylprotons, das bei δ = 5,26 ppm centriert ist.

[32]) Wir danken Herrn Dr. R. F. ZÜRCHER, Physikalisches Laboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, auch hier für die Ausführung dieser Messung (R-85).

[33]) Berechnet nach TORI *et al.* [58b, Tab. III], aber mit δ-Beitrag von +0,13 (statt +0,23) ppm für das 18-H-Signal von Δ^{14},17β-$C_4H_3O_2$. Wie uns Herr Dr. K. TORI schrieb (4.3.1967), handelt es sich bei der Angabe +0,23 um einen Druckfehler.

[34]) Berechnet nach ZÜRCHER [56b, Tab. 3].

Wie ersichtlich, passt das Spektrum des «δ»-Anhydroderivats recht gut auf eine 14β-Verbindung. Die Berechnung erfolgte auf Grund folgender Werte:

	18-Methyl	19-Methyl		18-Methyl	19-Methyl
5β,14α-Androstan	0,692	0,925[35])	5β,14β-Androstan	0,992	0,900[35])
3β-O-Ac(5β)	+0,008	+0,058[35])	3β-O-Ac(5β)	+0,008	+0,058[35])
Δ^8	−0,083	+0,125[35])	Δ^8	−0,083	+0,125[35])
17β-$C_4H_3O_2$(14α)	−0,08	−0,01[36])	17β-$C_4H_3O_2$(14β)	−0,09	−0,01[36])
Ber. (14α) δ =	+0,537	+1,098 ppm	Ber. (14β) δ =	+0,827	+1,073 ppm

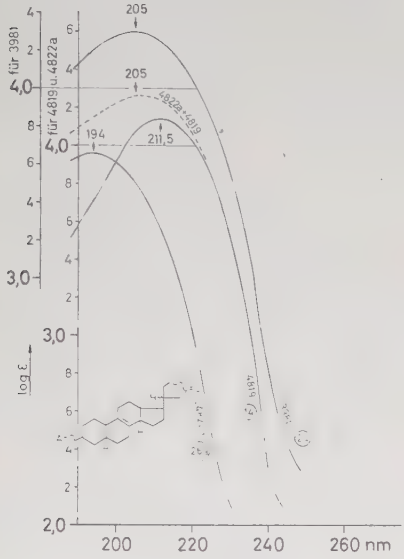


Fig. 3a. *In Cyclohexan*

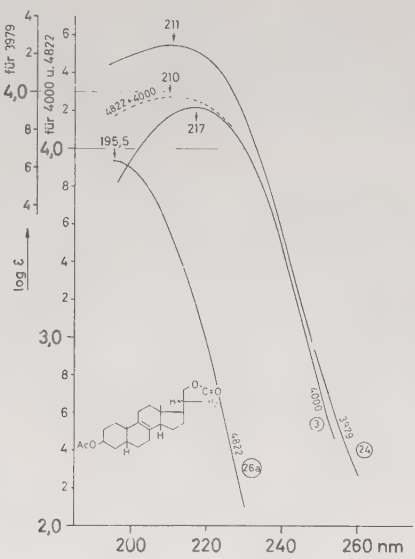


Fig. 3b. *In Alkohol*

Kurve 3981: 3-O-Acetyl-«δ»-anhydrodigitoxigenin (**24**), Präp. TR 1213, Smp. 115–123°, λ_{max}^{Cy} = 205 nm, logε = 4,30

Kurve 4822a: 3-O-Acetyl-dihydro-«δ»-anhydrodigitoxigenin (**26a**), Präp. TR 1355, Smp. 111–112°, λ_{max}^{Cy} = 194 nm, logε = 3,96[37])

Kurve 4819: 3β-Acetoxy-5β,14α-card-20:22-enolid (**14**), Smp. 195–197°, λ_{max}^{Cy} = 211,5 nm, logε = 4,142

Kurve 4822a+4819: log($\varepsilon_{4822a}+\varepsilon_{4819}$), λ_{max}^{Cy} = 205 nm, logε = 4,265

Kurve 3979: 3-O-Acetyl-«δ»-anhydrodigitoxigenin (**24**), Präp. TR 1213, Smp. 115–123°, λ_{max}^{Alk} = 211 nm, logε = 4,246

Kurve 4822: 3-O-Acetyl-dihydro-«δ»-anhydrodigitoxigenin (**26a**), Präp. TR 1355, Smp. 111–112°, λ_{max}^{Alk} = 195,5 nm, logε = 3,933

Kurve 4000: 3-O-Acetyl-digitoxigenin (**3**), Präp. TR 1216a, Smp. 224–226°, λ_{max}^{Alk} = 217 nm, logε = 4,215

Kurve 4822+4000: log($\varepsilon_{4822}+\varepsilon_{4000}$), λ_{max}^{Alk} = 210 nm, logε = 4,273

[35]) Werte von ZÜRCHER [56b, Tab. 3].

[36]) Werte von TORI *et al.* [58b, Tab. III].

[37]) Der Stoff **26** (ursprüngliches Kristallisat = Gemisch der zwei Isomeren **26a** und **26b**) wurde auch von Herrn Dr. C.v. PLANTA im Physiklabor der FA. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel, mit einem von ihm selbst konstruierten Vakuum-Monochromator aufgenommen; er fand das Maximum in Cyclohexan bei 195 nm, logε = 3,97. Einen genau gleichen Wert erhielt Herr Dr. E.A. JOHNSON im Medical Research Council, Holly Hill, London (Brief vom 24. 2. 1961), auf einem neuen UNICAM SP 500. Wir möchten beiden Herren auch hier unseren besten Dank für die Ausführung dieser Messungen aussprechen.

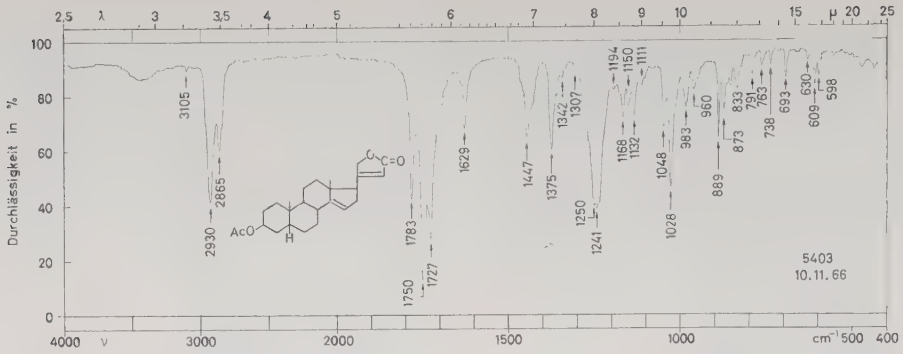


Fig. 4. *IR.-Absorptionsspektrum von 3-O-Acetyl-«β»-anhydrodigitoxigenin* (**11**) (*Präp. TR 1214*), *Smp. 184 → 192–193°*
0,72 mg fest in ca. 300 mg K Br[38])

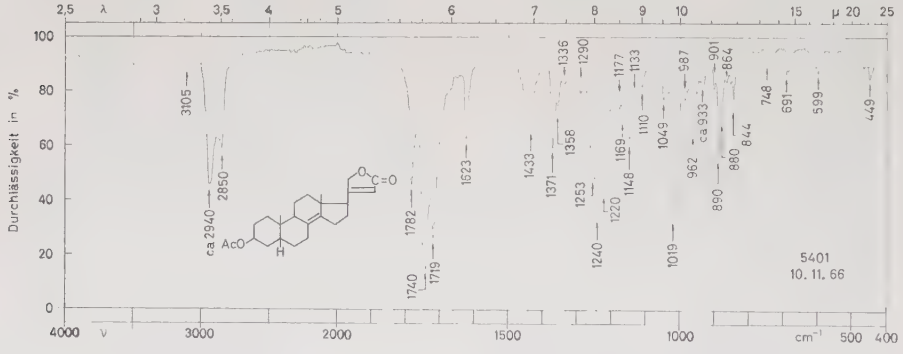


Fig. 5. *IR.-Absorptionsspektrum von 3-O-Acetyl-«α»-anhydrodigitoxigenin* (**20**) (*Präp. TR 1208*), *Smp. 175–178°*
0,84 mg fest in ca. 300 mg KBr[38])

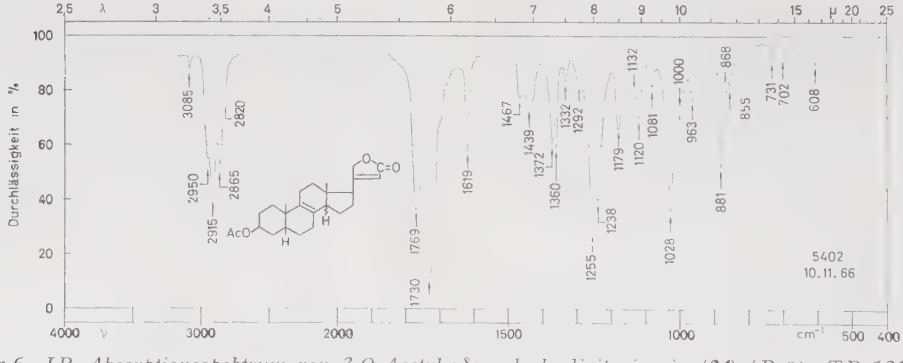


Fig. 6. *IR.-Absorptionsspektrum von 3-O-Acetyl-«δ»-anhydrodigitoxigenin* (**24**) (*Präp. TR 1213*), *Smp. 115–123°*
0,79 mg fest in ca. 300 mg KBr[38])

[38]) Aufgenommen von Herrn K. Aegerter auf einem Perkin-Elmer Zweistrahl-Gitter-Spektrophotometer, Modell 125.

Spektren, der hohen spez. Drehung und der Beständigkeit gegen Hydrierung mit Pt in Eisessig analog gebaut sein muss wie **26** [13a].

IR.-Spektren. Vgl. Fig. 4–6. Nach CARDWELL & SMITH [4] zeigen alle «β»-Anhydrogenine (Typus **9**) im IR. zwischen 12,0 und 12,6 μ eine Bande, die den Geninen selbst (Typus **1**) sowie den Typen **15**, **17** und **19** fehlt. In Fig. 4 ist in diesem Gebiet eine deutliche Bande bei 12,0 μ sichtbar, sowie eine weitere bei 12,66 μ. Die sonst für die CH-Schwingung einer $>$C–C$\overset{/}{\underset{H}{}}$-Gruppe typische Bande bei ca. 3,33 μ [55] lässt sich jedoch nach unseren Beobachtungen auch bei starker Auflösung (CaF_2-Prisma oder Gitter) nur in Ausnahmefällen feststellen [48a].

NMR.-Spektren. Die Protonenresonanz-Spektren der drei Isomeren **11**, **20** und **24** sind mit den angegebenen Formeln gut vereinbar. Wie aus Tab. 1 ersichtlich, stimmt die beobachtete Lage der zwei Methylsignale befriedigend mit den nach ZÜRCHER [56] (vgl. auch Tabellen in BHACCA & WILLIAMS [57] sowie TORI *et al.* [58]) berechneten Werten überein.

Bemerkung: Es ist von Interesse, dass 3-O-Acetyl-isodigitoxigenin beim Kochen mit *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol zu C-Nor-spiranen isomerisiert wird [59][39]). Durch Wasserabspaltung aus 14β-Hydroxy-15-oxo-ätiansäure-estern wurden früher [43] ganz analog gebaute Spirane erhalten. Das inzwischen aufgenommene NMR.-Spektrum (R-231) vom Präp. AL-381 (Smp. 107/115°, Formel XVIII bei [43]) passt gut auf die dort angegebene Spiranformel; es zeigte die folgenden Signale (mit versuchsweiser Zuordnung) in δ-Werten, mit Tetramethylsilan als 0-Wert: 19-Methyl bei 0,923 ppm (Singulett, 3 H), Acetyl bei 2,04 ppm (Singulett, 3 H), 18-Methyl bei 2,15 ppm (Triplett, 3 H, J = ca. 2 Hz, Kopplung mit 16-H), 16-H bei 3,02 ppm (Quartett, J = ca. 2 Hz, Kopplung mit 18-Methyl), Methylester bei 3,75 ppm (Singulett, 3 H) und 3α-H bei 5,06 ppm (Multiplett, 1 H).

Wir danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS für einen Beitrag an die Kosten dieser Arbeit. Ferner danken wir den Herren Dr. J. v. EUW und Dr. A. LARDON für Hilfe bei einigen Versuchen sowie Herrn Dr. H. ALLGEIER für solche bei der Abfassung des Manuskripts.

Experimenteller Teil

Alle Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und korrigiert. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chf-Ae-(1:3) (oder anderem Lösungsmittel, wenn vermerkt), Waschen mit 2N HCl, 2N Sodalösung und W, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum. – Es werden die folgenden *Abkürzungen* benützt: AcOH = Eisessig, Ac_2O = Acetanhydrid, Ae = Diäthyläther, Alk = Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Cy = Cyclohexan, DC = Dünnschichtchromatogramm und Dünnschichtchromatographie, Me = Methanol, PC = Papierchromatogramm(e) und Papierchromatographie, Pe = Petroläther, Py = Pyridin, W = Wasser.

3β-Formoxy-5β-carda-14,20:22-dienolid = 3-O-Formyl-«β»-anhydrodigitoxigenin (***10***). 600 mg 3-O-Formyldigitoxigenin (**2**) [19] wurden in 4,2 ml abs. Py gelöst, unter H_2O-Ausschluss auf −15° abgekühlt, mit 0,72 ml reinstem $SOCl_2$ in 4 ml abs. Chf versetzt und 1 Std. bei −15° stehengelassen. Aufarbeitung wie beim Acetylderivat [12] gab 550 mg neutrales Rohprodukt. Aus An-Ae 495 mg farblose Nadeln, Smp. 197–199°, $[\alpha]_D^{26} = -23{,}1° \pm 3°$ (c = 0,84 in Chf); Misch-Smp. mit dem Ausgangsmaterial 163–167°.

$C_{24}H_{32}O_4$ (384,50) Ber. C 74,97 H 8,39% Gef. C 74,71 H 8,23%

3β-Trifluoracetyl-5β-carda-14,20:22-dienolid = 3-O-Trifluoracetyl-«β»-anhydrodigitoxigenin (***12***). 100 mg Digitoxigenin (**1**) vom Smp. 256–258° wurden in 1,5 ml abs. Py unter H_2O-Aus-

[39]) Wir danken Herrn Prof. G. R. PETTIT, Arizona State University, auch hier für Übersendung der Manuskripte vor der Publikation.

schluss gelöst, bei 0° mit 0,5 ml Trifluoressigsäureanhydrid versetzt und 2 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde auf 0° gekühlt, mit 0,1 ml $SOCl_2$ in 0,5 ml abs. Chf versetzt und noch 2 Std. bei 0° stehengelassen. Es wurde bei 0° mit Chf-Ae-(1:3) aufgenommen, in Gegenwart von Eis mit W, verd. HCl, $KHCO_3$-Lösung und W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (120 mg) gab aus Ae-Pe 106 mg farblose Plättchen, Smp. 160–163°, $[\alpha]_D^{22} = -19{,}9° \pm 2°$ ($c = 1{,}102$ in Chf).

$C_{25}H_{31}O_4F_3$ (452,49) Ber. C 66,35 H 6,91% Gef. C 66,23 H 6,83%

3β-Hydroxy-5β-carda-14,20:22-dienolid = «β»-Anhydrodigitoxigenin (**9**). – a) *Aus* **10**: 100 mg 3β-Formoxy-5β-carda-14,20:22-dienolid (**10**) wurden in 30 ml Me gelöst, mit der Lösung von 100 mg $KHCO_3$ in 3 ml W versetzt und verschlossen stehengelassen [60]. Nach 4 Tagen war im PC (System Hexan/Dimethylformamid) kein Ausgangsmaterial mehr feststellbar. Die übliche Aufarbeitung mit Chf-Ae-(1:3) gab 80 mg neutrales Rohprodukt. Aus An-Ae 67 mg farblose Nadeln, Smp. 191–197°, $[\alpha]_D^{24} = -15{,}3° \pm 3°$ ($c = 0{,}86$ in Me). Unsere besten Präparate schmolzen unter dem Mikroskop nie höher und auch nie ganz scharf. Der von SMITH [3] beobachtete höhere Smp. ist vermutlich durch die andere Bestimmungsmethode bedingt.

b) *Aus* **1** *via Trifluoracetylderivat* **12**:[6]) 100 mg Digitoxigenin (**1**) wurden wie oben in das 3β-Trifluoracetyl-5β-carda-14,20:22-dienolid (**12**) übergeführt und das Rohprodukt (120 mg) wie oben verseift. Die Reaktion war nach Kontrolle im DC bereits nach 9 Std. beendet. Die übliche Aufarbeitung gab 93 mg neutrales Rohprodukt. Aus An-Ae 79 mg farblose Nadeln, Smp. 190–196°, $[\alpha]_D^{22} = -22{,}9° \pm 2°$ ($c = 1{,}31$ in Chf).

3β-Acetoxy-5β-carda-14,20:22-dienolid = 3-O-Acetyl-«β»-anhydrodigitoxigenin (**11**) [12]. 100 mg 3-O-Acetyldigitoxigenin (**3**) vom Smp. 225° wurden in 1,2 ml abs. Py gelöst, unter H_2O-Ausschluss bei –15° mit 0,12 ml reinstem $SOCl_2$ in 1,2 ml abs. Chf versetzt und 1 Std. bei –15° stehengelassen. Aufarbeitung wie beschrieben [12] gab 95 mg neutrales Rohprodukt. Aus An-Ae 82 mg farblose Nadeln, Smp. 182–184°, $[\alpha]_D^{26} = -12{,}0° \pm 4°$ ($c = 0{,}65$ in Me). Nach Chromatographie an SiO_2 aus Chf-Ae-Pe oder Be-Pe oder reinem Me lange, rechteckig begrenzte, farblose Nadeln mit Doppel-Smp. 184 → 192–193° unter Umwandlung in lange Spiesse, nach starkem Verreiben nur noch Smp. 192–193°. Dieses reinste Präparat (TR 1214) diente zur Aufnahme der Spektren.

3β-Acetoxy-5β,20ξ-card-8:14-enolid = 3-O-Acetyl-dihydro-«α»-anhydrodigitoxigenin (**22**). Das durch Hydrierung von **19** und anschliessende Acetylierung gewonnene Präparat kristallisierte aus An-Ae in farblosen Nadeln, Smp. 181–186°, $[\alpha]_D^{20} = +40{,}9°$ ($c = 1$ in Chf). Es diente zur Aufnahme der Spektren, obwohl es an C-20 vermutlich nicht einheitlich war.

«δ»-Anhydrodigitoxigenin = vermutlich 3β-Hydroxy-5β,14β-carda-8,20:22-dienolid (**23**) *und O-Acetylderivat* (**24**). – a) *Aus 3-O-Acetyldigitoxigenin* (**3**): 510 mg 3-O-Acetyldigitoxigenin wurden bei 4° mit 15 ml konz. HCl 18 Std. unter N_2 gerührt. Dann wurde die braunrote Suspension mit 75 ml Eiswasser versetzt, wobei ein gelber Niederschlag ausfiel. Es wurde 5mal mit je 50 ml Chf ausgeschüttelt. Die mit W, Sodalösung und W gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen im Vakuum 500 mg leicht braunen Schaum. Es wurde an 15 g Al_2O_3 (WOELM, neutral, Akt. II) chromatographiert. Die mit Be-Chf-(95:5) eluierten Anteile (400 mg) gaben aus Ae-Pe 375 mg reines *Acetylderivat* **24** in farblosen Prismen, Smp. 113–115°, $[\alpha]_D^{26} = +109{,}3° \pm 2°$ ($c = 1{,}25$ in Chf). Nach Misch-Smp. und PC (Heptan/Dimethylformamid) identisch mit Originalpräparat von RHEINER *et al.* [8]. Umkristallisieren aus Ae-Pe oder Me mit ca. 5% W gab Nadeln vom Doppel-Smp. 115° → 123° unter Umwandlung in flache rechteckige Pyramiden mit parallel zur Basis abgeschnittenen Spitzen. Dieses Präparat (TR 1213) diente für die UV.- und IR.-Spektren.

Die mit Be-Chf-(9:1) eluierten Anteile (95 mg) gaben aus An-Ae 73 mg reines *Anhydrogenin* **23** in farblosen Nadelbüscheln, Smp. 141–144°, $[\alpha]_D^{24} = +116{,}3° \pm 2°$ ($c = 1{,}23$ in Me). Nach Misch-Smp. identisch mit dem Originalpräparat von RHEINER *et al.* [8].

$C_{23}H_{32}O_3$ (356,49) Ber. C 77,49 H 9,05% Gef. C 77,52 H 9,11%

b) *Aus rohem Gemisch von 3β-Hydroxy-5β-carda-14,20:22-dienolid* (**9**) *und 3β-Hydroxy-5β-carda-8:14,20:22-dienolid* (**19**): 420 mg rohes Gemisch von «β»- und «α»-Anhydrodigitoxigenin, $[\alpha]_D^{25} = +5° \pm 2°$ in Chf, das nach CARDWELL & SMITH [4] bereitet und aus dem das krist. «α»-

Derivat **19** soweit wie möglich rein abgetrennt worden war, wurden mit 12 ml konz. HCl 18 Std. bei ca. 4° unter N_2 geschüttelt. Aufarbeitung wie oben gab 345 mg gelben Schaum, der an SiO_2 chromatographiert wurde. Die mit Be-Chf-(4:1) eluierten Anteile gaben aus An-Ae 220 mg reines «*δ*»-Anhydrogenin **23** in Nadelbüscheln, Smp. 142–144°, $[\alpha]_D^{24} = +112{,}3° \pm 3°$ ($c = 0{,}84$ in Me). Nach Misch-Smp. und PC identisch mit obigem Analysenpräparat. Dasselbe Produkt entstand bei gleicher Behandlung aus Digitoxigenin (**1**), sowie den reinen Anhydroderivaten **9** und **19**.

3β-Acetoxy-8,9ξ-epoxy-5β,14β-card-20:22-enolid (**27**). 30 mg 3-O-Acetyl-«*δ*»-anhydrodigitoxigenin (**24**) wurden in 2 ml abs. Chf gelöst, mit der Lösung von 11 mg Benzopersäure in Chf versetzt und 1 Std. im Dunkeln bei 25° stehengelassen. Dann wurde bei 0° mehrmals mit verd. NaOH und W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt (30 mg) wurde an SiO_2 chromatographiert. Die mit Be-Chf-(4:1) eluierten Anteile (25 mg) gaben an Me-Ae 20 mg farblose, dünne Plättchen, Smp. 198–202°, $[\alpha]_D^{24} = +41{,}0° \pm 3°$ ($c = 0{,}77$ in Chf).

$C_{25}H_{34}O_5$ (414,52) Ber. C 72,44 H 8,27% Gef. C 72,10 H 8,32%[40])

3β-Acetoxy-5β,14β,20ξ-card-8-enolid (**26**) = *3-O-Acetyl-dihydro-«δ»-anhydrodigitoxigenin*. – a) *Aus* ***24***. 520 mg 3β-Acetoxy-5β,14β-carda-8,20:22-dienolid (**24**) wurden in 25 ml AcOH mit dem aus 200 mg PtO_2 bereiteten Pt 3 Std. bei 20° in H_2-Atmosphäre geschüttelt. Die Aufnahme betrug 1,1 Mol-Äquiv.. Filtration und übliche Aufarbeitung gab 505 mg farbloses Rohprodukt. Aus Ae-Pe 493 mg feine Nadeln, Smp. 112–114°, $[\alpha]_D^{26} = +108{,}3° \pm 1°$ ($c = 1{,}95$ in Chf). UV.-Spektren vgl. Fig. 3.

$C_{25}H_{36}O_4$ (400,54) Ber. C 74,96 H 9,06% Gef. C 75,15 H 9,16%

Das Präparat erwies sich jedoch als Gemisch. Zur Trennung[41]) wurden 75 mg Rohprodukt, inklusive Mutterlaugen obiger Kristalle, an 4 g SiO_2 chromatographiert, worauf sich aus den mit Be-Ae-(99:1) eluierten Anteilen 25 mg Kristallgemisch, Smp. 110–122°, abtrennen liessen. Die wenig später eluierten Anteile (Be mit 3–4% Ae) gaben 3 mg reines Präp. TR 1355 **26a** vom Smp. 111–112°. Die verbleibenden Kristallgemische wurden nochmals in gleicher Weise sorgfältig chromatographiert. Insgesamt resultierten:

4 mg reines *Präp. TR 1354* (***26b***), etwas leichter eluierbar, farblose Prismen aus Ae, Smp. 124–128°, $[\alpha]_D^{20} = +120{,}6° \pm 2°$ ($c = 0{,}284$ in Me)[42]). $\lambda_{max}^{Cy} = 194$ nm ($\log\varepsilon = 3{,}97$).

$C_{25}H_{36}O_4$ (400,54) Ber. C 74,96 H 9,06% Gef. C 74,31 H 9,08%[40])

18 mg reines *Präp. TR 1355* (***26a***), etwas schwerer eluierbar, farblose Nadeln aus Ae-Pe sowie aus Me, Smp. 111–112°, $[\alpha]_D^{20} = +120{,}3° \pm 2°$ ($c = 0{,}3$ in Me)[42]). $\lambda_{max}^{Cy} = 194$ nm ($\log\varepsilon = 3{,}96$), in Alk scheinbares Maximum bei 195,5 nm ($\log\varepsilon = 3{,}94$).

$C_{25}H_{36}O_4$ (400,54) Ber. C 74,96 H 9,06% Gef. C 74,58 H 9,10%[40])

b) *Aus* ***27***. 12 mg 3β-Acetoxy-8,9ξ-epoxy-5β,14β-card-20:22-enolid (**27**) wurden wie oben hydriert (18 Std.). Die übliche Aufarbeitung gab 12 mg Rohprodukt. Aus Ae-Pe 8 mg feine Nadeln, Smp. 112–115°, $[\alpha]_D^{26} = +103{,}2° \pm 4°$ ($c = 0{,}59$ in Chf). Das Produkt war nach Misch-Smp., PC und UV.-Spektrum identisch mit obigem Präparat.

3β-Acetoxy-8,9ξ-epoxy-5β,14β,20ξ-cardanolid (***25***). 20 mg 3β-Acetoxy-5β,14β,20ξ-card-8-enolid (**26**) vom Smp. 112–114° wurden wie oben epoxydiert. Die Aufarbeitung (wie dort) gab 21 mg Rohprodukt, das an SiO_2 chromatographiert wurde. Aus Me-Ae 17 mg Präp. PJ-49 in kantigen Prismen, Smp. 169–173°, $[\alpha]_D^{22} = +26{,}0° \pm 2°$ ($c = 1{,}06$ in Chf).

$C_{25}H_{36}O_5$ (416,54) Ber. C 72,08 H 8,71% Gef. C 71,93 H 8,80%

---

[40]) Ausgeführt mit ca. 0,6 mg Substanz unter der Leitung von Herrn Dr. H. Wagner auf einem Perkin-Elmer Elemental Analyser, Modell 240, im Mikroanalytischen Laboratorium der Fa. J. R. Geigy AG, Basel, wofür auch hier bestens gedankt sei.

[41]) Wir danken Herrn Dr. J. v. Euw für die Ausführung dieser Trennung.

[42]) Wir danken Fräulein Dr. R. Reubke und Herrn P. Bader, Analytisches Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft, Basel, auch hier bestens für die Bestimmung dieser Drehung. Dazu diente ein Carl Zeiss Lichtelektrisches Präzisionspolarimeter 0,005°.

Tabelle 2. *Molare Extinktionswerte* ε (Maximum jeweils *kursiv*)

3β-Acetoxy-5β,14α-card-20:22-enolid (**14**) in Cyclohexan (Kurve 4819)			3-O-Acetyldigitoxigenin (**3**) Präp. TR 1216a in Alkohol (Kurve 4000)		
λ in nm	ε	logε	λ in nm	ε	logε
188	3246	3,51135	194	5448	3,73624
190	3730	3,57171	196	6381	3,80489
192	4514	3,65456	198	7433	3,87119
194	5110	3,70842	200	8482	3,92850
196	5990	3,77743	202	9709	3,98717
198	7250	3,86034	204	10971	4,04024
200	8580	3,93095	206	12950	4,11227
202	9860	3,99388	208	14000	4,14613
204	11350	4,05500	210	14910	4,17348
206	12370	4,09237	212	15580	4,19257
208	13240	4,12189	214	16140	4,20790
210	13710	4,13704	216	16390	4,21458
211	13830	4,14082	*217*	*16420*	*4,215*
211,5	*13880*	*4,14239*	218	16390	4,21458
212	13830	4,14082	220	15950	4,20276
214	13530	4,1313	222	15280	4,18412
216	12850	4,10830	224	14300	4,15625
218	11740	4,06967	226	13070	4,11628
220	10460	4,01952	228	11740	4,06967
222	9060	3,95713	230	10090	4,00389
224	7760	3,88986	232	8480	3,92840
226	6140	3,78817	236	5368	3,72981
228	4530	3,65620	240	2937	3,46790
230	3490	3,54283	244	1558	3,19257
232	1987	3,29820	248	776	2,88986
234	1353	3,1313	252	368	2,56585
236	853	2,93095	256	180	2,25527
238	453	2,65610			

3-O-Lauryldigitoxigenin (**4**). 190 mg Digitoxigenin (**1**) wurden durch Abdampfen mit abs. Chf-Toluol im Vakuum getrocknet, in 5 ml abs. Py gelöst, bei 0° mit 220 mg Laurylchlorid in 4 ml abs. Chf versetzt und 24 Std. bei 0° unter H_2O-Ausschluss stehengelassen. Dann wurde mit 0,3 ml Me versetzt und noch 2 Std. stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 255 mg neutrales Rohpro dukt, das an 8 g Al_2O_3 (Woelm, neutral, Akt. II) chromatographiert wurde. Die mit Be und Be-Chf-(9:1) eluierten Anteile (200 mg) gaben aus Be-Pe 180 mg Präp. 1215 in farblosen Plättchen, Smp. 166–168°, $[\alpha]_D^{24} = +18{,}8° \pm 2°$ ($c = 1$ in Chf). UV.-Spektrum in Cy vgl. Fig. 1a.

$C_{35}H_{56}O_5$ (556,80) Ber. C 75,49 H 10,14% Gef. C 75,36 H 10,19%

3-O-Isovaleryldigitoxigenin. Wie oben aus Digitoxigenin mit Isovaleriansäurechlorid bereitet. Smp. 183–186°. Das Produkt war in Cyclohexan schwer löslich.

$C_{28}H_{42}O_5$ (458,62) Ber. C 73,32 H 9,23% Gef. C 73,52 H 9,32%

Die Analysen wurden von Herrn E. Thommen im Mikrolabor des Instituts ausgeführt.

SUMMARY

The syntheses of 3β-hydroxy-5β-carda-14,20:22-dienolide (= «β»-anhydro-), 3β-hydroxy-5β-carda-8:14,20:22-dienolide (= «α»-anhydro-) and «δ»-anhydro-digitoxigenin (= probably 3β-hydroxy-5β,14β-carda-8,20:22-dienolide) by the best ways

known to date, have been described. «δ»-Anhydro-digitoxigenin represents the thermodynamically most stable isomer. In this isomer the double bond in position 8 is unaffected by hydrogenation with Pt in acetic acid; with perbenzoic acid an epoxide results from which, on hydrogenation, the double bond can be regenerated in its original position. Analogous reactions are known to occur in the 8:14-epoxides.

LITERATURVERZEICHNIS

[1] K. A. Jaeggi, Ek. Weiss, W. Wehrli & T. Reichstein, Helv. *50*, 1201 (1967).
[2] W. A. Jacobs & R. C. Elderfield, J. biol. Chemistry *113*, 611 (1936).
[3] S. Smith, J. chem. Soc. *1935*, 1050.
[4] H. M. E. Cardwell & S. Smith, J. chem. Soc. *1954*, 2012.
[5] E. Hauser, H. Linde & K. Meyer, Helv. *49*, 1212 (1966).
[6] S. Smith, J. chem. Soc. *1930*, 2478; *1936*, 354.
[7] H. Kiliani, Ber. deutsch. chem. Ges. *63*, 2866 (1930).
[8] A. Rheiner, A. Hunger & T. Reichstein, Helv. *35*, 687 (1952).
[9] L. F. Fieser & M. Fieser, Steroide, übersetzt von H. Grünewald, Weinheim 1961.
[10] a) P. St. Janiak, Diss. Universität Basel 1962; b) P. St. Janiak, Ek. Weiss, J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. *46*, 374 (1963).
[11] F. Hunziker & T. Reichstein, Helv. *28*, 1472 (1945).
[12] O. Schindler, Helv. *39*, 375 (1956).
[13] a) A. Lardon & T. Reichstein, Helv. *46*, 392 (1963); b) A. Lardon, H. P. Sigg & T. Reichstein, Helv. *42*, 1457 (1959).
[14] A. Lardon & T. Reichstein, Pharmac. Acta Helv. *27*, 287 (1952).
[15] A. Lardon & T. Reichstein, Helv. *41*, 904 (1958).
[16] A. Windaus & C. Freese, Ber. deutsch. chem. Ges. *58*, 2503 (1925).
[17] A. Windaus & G. Stein, Ber. deutsch. chem. Ges. *61*, 2436 (1928).
[18] S. Rangaswami & T. Reichstein, Helv. *32*, 939 (1949).
[19] H. P. Sigg, Ch. Tamm & T. Reichstein, Helv. *36*, 985 (1953); Methodik vgl. Ek. Weiss, O. Schindler & T. Reichstein, Helv. *41*, 736 (1958).
[20] R. S. Cahn, C. K. Ingold & V. Prelog, Experientia *12*, 81 (1956); Angew. Chem. *78*, 413 (1966).
[21] Pl. A. Plattner, J. chem. Soc. *1951*, 3536.
[22] B. F. Brown & S. E. Wright, J. Pharmacy Pharmacol. *13*, 262 (1961).
[23] K. Meyer, Helv. *29*, 718 (1946).
[24] T. Golab, C. H. Trabert, Herb. Jäger & T. Reichstein, Helv. *42*, 2418 (1959).
[25] H. Helfenberger & T. Reichstein, Helv. *31*, 1470 (1948).
[26] T. Wada, Chem. & pharmac. Bull. (Japan) *13*, 312 (1965).
[27] R. Tschesche & K. Bohle, Ber. deutsch. chem. Ges. *71*, 654 (1938).
[28] R. Tschesche, K. Bohle & W. Neumann, Ber. deutsch. chem. Ges. *71*, 1927 (1938).
[29] P. Hofer, H. Linde & K. Meyer, Helv. *45*, 1041 (1962).
[30] Ch. R. Engel & G. Bach, Steroids *3*, 593, (1964).
[31] Pl. A. Plattner & W. Heusser, Helv. *29*, 727 (1946).
[32] R. Tschesche, Z. physiol. Chem. *222*, 50 (1933); vgl. auch R. Tschesche & K. Bohle, Ber. deutsch. chem. Ges. *68*, 2252 (1935).
[33] L. Ruzicka, Pl. A. Plattner & A. Fürst, Helv. *24*, 716 (1941).
[34] Pl. A. Plattner, L. Ruzicka & J. Pataki, Helv. *28*, 389 (1945).
[35] F. Burkhardt, W. Meier, A. Fürst & T. Reichstein Helv. *50*, 607 (1967).
[36] A. Katz, Helv. *31*, 993 (1948).
[37] a) F. Reindel, E. Walter & H. Rauch, Liebigs Ann. Chem. *452*, 34 (1927); b) F. Reindel & E. Walter, *ibid.* *460*, 212 (1928); c) A. Windaus, O. Zinsert & H. J. Eckhardt, *ibid.* 534, 22 (1938); d) I. M. Heilbron & D. G. Wilkinson, J. chem. Soc. *1932*, 1708.
[38] D. H. R. Barton, J. chem. Soc. *1945*, 813; D. H. R. Barton & J. D. Cox, *ibid.* *1949*, 214.
[39] H. Wieland & L. Görnhardt, Liebigs Ann. Chem. *557*, 248 (1947).

[40] J. S. E. Holker, A. D. G. Powell, A. Robertson, J. J. H. Simes, R. S. Wright & R. M. Gascoigne, J. chem. Soc. *1953*, 2422; vgl. auch die Bildung eines analogen Gemisches bei 14α-Methyl-Δ^7-cholesten-3β-ol bzw. dem analogen Δ^8-Derivat bei J. C. Knight, D. J. Wilkinson & C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. *88*, 790 (1966).
[41] H. Ishii, T. Tozyo & D. Satoh, Chem. & pharmac. Bull. (Japan) *10*, 645 (1962); *11*, 576 (1963).
[42] M. Okada & M. Hasunuma, Yakugaku Zasshi *85*, 822 (1965); Chem. Abstr. *63*, 18207 (1965) und frühere Lit. daselbst.
[43] A. Lardon & T. Reichstein, Helv. *45*, 943 (1962).
[44] K. Meyer, Helv. *35*, 2444 (1952); vgl. H. Linde & K. Meyer, Helv. *42*, 807 (1959).
[45] Pl. A. Plattner, L. Ruzicka & S. Holtermann, Helv. *28*, 1660 (1945).
[46] H. B. Henbest & T. J. Wrigley, J. chem. Soc. *1957*, 4596.
[47] R. Berthold, W. Wehrli & T. Reichstein, Helv. *48*, 1634 (1965); A. F. Krasso, Ek. Weiss & T. Reichstein, Pharmaceut. Acta Helv. *39*, 168 (1964); R. Brandt, W. Stöcklin & T. Reichstein, Helv. *49*, 1662 (1966); vgl. St. Hoffmann, Ek. Weiss & T. Reichstein, Helv. *49*, 1855 (1966), Fussn.[7]).
[48] a) A. Lardon & T. Reichstein, Helv. *41*, 904 (1958); b) K. Stich, G. Rotzler & T. Reichstein, Helv. *42*, 1480 (1959); c) R. Bührer & T. Reichstein, Helv. *45*, 389 (1962); d) Fussnote 46 bei Janiak *et al.* [10b].
[49] T. H. Applewhite & R. A. Micheli, Tetrahedron Letters Nr. *16*, 560, (1961); R. A. Micheli & T. H. Applewhite, J. org. Chemistry *27*, 345 (1962).
[50] H. Booker, L. K. Evans & A. E. Gillam, J. chem. Soc. *1940*, 1453.
[51] R. B. Woodward, J. Amer. chem. Soc. *64*, 72 (1942).
[52] R. B. Woodward, J. Amer. chem. Soc. *63*, 111 (1941); *64*, 76 (1942).
[53] W. Schmid, H. P. Uehlinger, Ch. Tamm & T. Reichstein, Helv. *42*, 72 (1959).
[54] J. Polonia, A. Kuritzkes, Herb. Jäger & T. Reichstein, Helv. *42*, 1437 (1959); L. F. Fieser, T. Golab, Herb. Jäger & T. Reichstein, Helv. *43*, 102 (1960).
[55] R. N. Jones, P. Humphries, E. Packard & K. Dobriner, J. Amer. chem. Soc. *72*, 86 (1950).
[56] R. F. Zürcher, a) Helv. *44*, 1380 (1961); b) Helv. *46*, 2054 (1963).
[57] N. S. Bhacca & D. H. Williams, Applications of NMR.-Spectroscopy in Organic Chemistry, Holden Day Inc., San Francisco, Calif., 1964.
[58] a) K. Tori, T. Komeho & T. Nakagawa, J. org. Chemistry *29*, 1136 (1964); b) K. Tori & K. Aono, Annual Report of Shionogi Research Laboratory *15*, 130 (1965).
[59] G. R. Pettit, J. C. Knight & T. R. Kasturi sowie T. R. Kasturi, G. R. Pettit & J. Occolowitz (im Druck).
[60] T. Reichstein & J. v. Euw, Helv. *21*, 1181 (1938).

Curriculum vitae

Als Sohn von Marian Ignacy Janiak, Tierarzt, und von Ewa Janiak, geb. Swirska, bin ich, Przemyslaw Stefan Janiak, Bürger von Basel, am 15. November 1935 in Ostrzeòszw (Polen) geboren. In Polen besuchte ich die Primarschule und nach meiner Übersiedlung in die Schweiz von 1947–1955 das Realgymnasium in Basel. Im Jahre 1955 bestand ich an dieser Schule die Maturität.

Anschliessend studierte ich an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich an der Abteilung für Chemie und schloss diese Studien im Frühling 1959 mit dem Diplom ab. Während diesen Jahren absolvierte ich auch den Dienst in der Armee.

Meine Dissertation begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. T. Reichstein im Frühling 1959 und beendete sie Anfang 1962.